Biologika-Therapie der atopischen Dermatitis

Epidemiologie und Klinik

Das atopische Ekzem (AE) oder auch atopische Dermatitis (AD) ist eine der häufigsten chronisch-entzündlichen Hauterkrankungen, die bis zu 25 % der Kinder und 2–5 % der Erwachsenen betrifft. Die Prävalenz hat sich in den letzten vier Jahrzehnten in den westlichen Industrieländern verdreifacht [1]. Charakteristisch für das Ekzem ist der quälende Juckreiz in Verbindung mit Hauttrockenheit, Erythemen, Erosionen/Exkoriationen, Krustenbildung und Lichenifizierung [2].

Die AD ist oft mit anderen atopischen Erkrankungen wie Asthma bronchiale oder allergischer Rhinokonjunktivitis vergesellschaftet [3, 4]. Etwa 80 % der Patienten haben eine positive Eigen- oder Familienanamnese hinsichtlich Atopie, assoziiert mit einer Erhöhung des Serum Immunglobulin E (IgE) oder der Anzahl der eosinophilen Granulozyten. Diese Art der AD wird auch als *extrinsisch* bezeichnet, während Patienten ohne IgE-vermittelte Symptome unter einer *intrinsischen* AD-Form leiden [5]. Die Krankheit beginnt zumeist zwischen dem 3. und 6. Lebensmonat, wobei 60 % der Patienten im 1. Lebensjahr erkranken. Bis zum 5. Lebensjahr kommt es bei 90 % der Patienten zum Krankheitsbeginn [4]. Im Erwachsenenalter persistiert die AD nur noch in 10–30 % der Fälle. Wenn die Erkrankung erst im Erwachsenenalter beginnt, zeigt sich meistens keine IgE-vermittelte Allergensensibilisierung [5].

Hanifin und Rajka entwarfen bereits im Jahr 1980 Diagnosekriterien für die AD, welche nach wie vor zur Diagnostik herangezogen werden können. Zur Diagnosestellung sollten drei von vier Hauptkriterien (Juckreiz, typische Morphologie

und Verteilung, chronisch-rezidivierender Verlauf, positive Eigen- oder Familienanamnese) sowie drei von 23 Nebenkriterien zutreffen [6].

Pathogenese

Um neue Therapieansätze besser verstehen zu können, ist ein kurzer Einblick in die Pathogenese der Erkrankung essenziell. Die AD stellt eine multifaktoriell bedingte Erkrankung dar. Störungen der Hautbarriere durch genetische Prädisposition, Veränderungen des Mikrobioms und des Immunsystems sowie Provokationsfaktoren durch Umwelteinflüsse stehen im Zusammenhang mit dem Auftreten und der Aktivität der Erkrankung. Jeder einzelne Aspekt kann eine AD verursachen, zumeist liegt jedoch eine Kombination mehrerer Faktoren vor [7].

Die Immunantwort in der akuten Phase der AD wird von T-Helfer-Lymphozyten (Th-Zellen), die T2-Zytokine produzieren (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31), dominiert [7, 8]. Diese Th2-Zellen können eine IgE-Produktion bei B-Zellen im Lymphknoten bewirken, was sich klinisch dann z. B. als allergische Konjunktivitis oder Asthma äußern kann. Auch das Eindringen von eosinophilen Granulozyten und Mastzellen wird begünstigt. Th2-Zytokine regen außerdem Keratinozyten zur TSLP („thymic stromal lymphopoietin“)-Produktion an, hemmen die Bildung antimikrobieller Peptide und verstärken die epidermale Differenzierungsstörung.

Die häufigste, genetisch bedingte Barrierestörung, die zur AD führen kann, ist eine Funktionsverlustmutation im Filaggrin-Gen (bei 18–47 % der Europäer mit AD). Durch den Verlust dieses wichtigen

Strukturproteins kommt es zum Eindringen auch großer Moleküle (Mikroorganismen, Allergene) in die Haut, die eine allergische Entzündungskaskade hervorrufen. Die Bildung wichtiger Struktur-/Barrieremoleküle der Epidermis wird in der AD allerdings auch durch den dominanten Einfluss der Th2-Immunantwort gehemmt.

Auch Umweltfaktoren wie häufiges Waschen ohne folgende Hautpflege, irritierende Kleidung/Substanzen oder Kratzen begünstigen das Eindringen von Antigenen und somit die Entstehung der AD. Durch diese zahlreichen Barrierestörungen kann es zum vermehrten Eindringen von Keimen wie *Staphylococcus aureus* oder *Herpes simplex* mit konsekutiver Superinfektion des Ekzems kommen.

Zusätzlich wird in der akuten Phase des Ekzems die Epidermis kaum von protektiven kommensalen Keimen wie *Staphylokokkus epidermidis* oder *hominis* geschützt [9]. In der chronischen Phase der AD finden sich zunehmend T-Zellen, die IL-22 (Th22-Zellen) oder IFN- γ (Th1-Zellen) ausschütten. IL-22 hemmt die Differenzierung der Keratinozyten, und es kommt zur epidermalen Akanthose und typischen Lichenifikation [7].

Therapie

Das Hauptziel der Therapie besteht in der Linderung des Juckreizes und der Behandlung der entzündlichen Hautveränderungen. Um therapeutisch besser auf verschiedene Schweregrade, unterschiedliche Phasen und individuelle Krankheitsverläufe eingehen zu können, wurde ein Stufenplan zur Behandlung der AD entwickelt und dessen Anwendung in den S2-Leitlinien der AD

- In jeder Phase sollten zusätzliche Therapie-Optionen in Betracht gezogen werden
- Bei Superinfektion Antiseptika/Antibiotika verabreichen
- Bei unzureichendem Therapieeffekt Compliance und Diagnose berücksichtigen
- Vorhandene Leitlinien bezüglich Therapieeinschränkungen berücksichtigen (besonders bei ¹)
- Zugelassene Indikationen², Off-Label-Behandlungsoptionen³

Abb. 1 ▲ Behandlungsempfehlungen für Erwachsene und Kinder mit atopischem Ekzem. **a** Behandlungsempfehlungen für erwachsene AD-Patienten. **b** Behandlungsempfehlungen für Kinder mit AD. (Mod. nach [10])

empfohlen (Abb. 1; [10]). Eine Systemtherapie wird bei persistierenden, schwer ausgeprägten Ekzemen, die nicht oder nur ungenügend auf die vorherigen Lokaltherapeutika angesprochen haben, empfohlen (Stufe 4).

Verschiedene Immunsuppressiva, wie z. B. Cyclosporin A, Azathioprin, Methotrexat oder Glukokortikosteroide, kommen hier zur Anwendung, jedoch ist die Therapiedauer aufgrund starker Nebenwirkungen meistens zeitlich limitiert [10]. Bislang gab es keine wirksame und

zugleich verträgliche Alternative für die Behandlung schwerer und therapieresistenter AD im Kindes- und Erwachsenenalter. In diesem Artikel werden neue Therapieansätze vorgestellt, die entweder bereits kürzlich zugelassen wurden oder derzeit in klinischen Studien zur

Behandlung der AD eingesetzt werden. Die Anwendung der meisten Produkte ist derzeit auf Erwachsene und Jugendliche mit schwerer, therapierefraktärer AD beschränkt.

Topische Therapie

Crisaborol und Ruxolitinib

Crisaborol

Der Phosphodiesterase-4(PDE4)-Inhibitor Crisaborol ist seit der Veröffentlichung zweier Phase-3-Zulassungsstudien Ende 2016 in den USA zur topischen Therapie der milden bis mittelschweren AD bei Erwachsenen und Kindern zugelassen. PDE4 beeinflusst die Zytokinproduktion verschiedener Leukozyten durch Abbau von cAMP (zyklisches Adenosin Monophosphat). Crisaborol bindet über ein Bormolekül an Magnesium und Zink bei PDE4 und hemmt dadurch das Enzym. In den Studien trugen insgesamt 1522 Patienten (2 Jahre bis 79 Jahre) Crisaborol oder ein Placebo zweimal täglich für 28 Tage auf die betroffenen Hautstellen auf.

» Mit Crisaborol erreichten etwa 32 % der Patienten eine komplette oder nahezu komplette Abheilung

Eine komplette oder nahezu komplette Abheilung erreichten im Schnitt 32 % der Patienten mit Crisaborol gegenüber 21,7 % mit wirkstofffreier Salbe. Das Medikament hatte bis auf ein manchmal auftretendes leichtes Brennen an der Applikationsstelle keine Nebenwirkungen [11]. Die europäische Arzneimittelbehörde EMA hat im März 2020 die Zulassung für Crisaborol bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit leichter bis moderater atopischer Dermatitis erteilt. Nach Angaben des Herstellers wurde jedoch die Vermarktung von Crisaborol in Europa gestoppt, sodass dieses Produkt in Österreich nicht erhältlich sein wird.

Ruxolitinib

Ruxolitinib, ein selektiver Janus Kinase 1 und 2 Inhibitor, hat in einer Phase 2 Stu-

hautnah 2021 · 20:37–44 <https://doi.org/10.1007/s12326-020-00418-2>
© Der/die Autor(en) 2020

T. Quint · C. Bangert

Biologika-Therapie der atopischen Dermatitis

Zusammenfassung

Die atopische Dermatitis (AD) ist eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, die mit quälendem Juckreiz, entzündlichen ekzematösen Läsionen, erhöhtem Risiko für sekundäre Hautinfektionen und einer dadurch stark verminderten Lebensqualität einhergeht. Die AD ist durch eine dominante T-Helfer-Typ 2(Th2)-Immunantwort gekennzeichnet, die von T2-Zytokinen, wie Interleukin(IL)-4 und IL-13 dominiert wird, welche eine Entzündungsreaktion sowie Dysfunktion der epidermalen Barriere hervorrufen. Das therapeutische Ziel der AD besteht in der Verbesserung des Juckreizes und der entzündlichen Hautveränderungen. Die Therapieoptionen waren bisher limitiert und bestanden hauptsächlich aus rückfettender Pflege, topischen Kortikosteroiden (TCS) und systemischen Immunsuppressiva, die mit zahlreichen Nebenwirkungen verbunden sind. Neue Erkenntnisse in der Pathophysiologie der AD haben es ermöglicht, moderne

Behandlungsoptionen zu entwickeln, die selektiv auf krankheitsverursachende Pfade abzielen und diese blockieren. Dupilumab, ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der gegen die alpha-Untereinheit des IL-4-Rezeptors gerichtet ist, war das erste Biologikum, das im Jahr 2017 von der FDA und EMA für die Therapie der AD zugelassen wurde. In diesem Artikel stellen wir neue therapeutische Ansätze vor, die entweder kürzlich zugelassen wurden oder derzeit mit viel versprechendem Erfolg in klinischen Studien zur Behandlung von AD eingesetzt werden. Die meisten Behandlungsmöglichkeiten sind derzeit auf Erwachsene und Jugendliche mit schwerer, refraktärer AD beschränkt.

Schlüsselwörter

Atopische Dermatitis · Ekzeme · Biologika · Dupilumab · JAK Inhibitoren

Biologic Therapy of Atopic Dermatitis

Abstract

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disorder consisting of persistent itch and inflammatory eczematous skin lesions resulting in an increased risk of skin infections and a reduced quality of life. AD is characterized by a dominant activation of T helper type 2 (Th2) immune responses with an increase in interleukin (IL)-4 and IL-13, which are implicated in AD-specific tissue inflammation and epidermal barrier dysfunction. The main treatment goal is to reduce itch and skin inflammation. So far, the mainstay of treatment consisted of emollients, topical corticosteroids (TCS) and various systemic immunosuppressive drugs that present with numerous side effects. Advances in the pathophysiology of AD have made it possible to design treatment

options that selectively target disease-specific pathways. Dupilumab, a fully human monoclonal antibody directed against the cytokine receptor component IL-4R alpha, was the first biologic treatment approved by FDA and EMA in 2017. In this article we present new therapeutic approaches that have either recently been approved or are currently being used with promising success in clinical trials for the treatment of AD. Most treatment options are currently limited to adults and adolescents with severe, refractory AD.

Keywords

Atopic dermatitis · Eczema · Biologicals · Dupilumab · JAK inhibitors

die bereits sehr gute Wirksamkeit gezeigt und könnte bald eine weitere neue topische Therapieoption bei AD-Patienten werden. Eine topische Therapie mit 1,5 % Ruxolitinib zweimal täglich bewirkte eine rasche Milderung des Juckreizes innerhalb von 36 Stunden sowie eine signifikante Reduktion des EASI Wertes nach

4 wöchiger Anwendung (71,6 % vs 15,5 %; $p < 0,0001$). Insgesamt wurde Ruxolitinib sehr gut vertragen und war auch nicht mit klinisch signifikanten Lokalreaktionen am Anwendungsort verbunden [12]. Die Ergebnisse der zwei randomisierten, Vehikel-kontrollierten Phase-3 Studien (TRuE-AD 1 und 2) wurden im Rahmen

der EADV im Oktober 2020 erstmalig präsentiert und zeigten sehr vielversprechende Ergebnisse.

Gezielte Immunmodulation durch Biologika

Mittlerweile gibt es zunehmend Berichte über die Anwendung von Biologika in der Behandlung der AD, die gezielt einen für die Krankheitsentstehung relevanten Botenstoff blockieren und somit zu einer Verbesserung der Erkrankung führen können. In der Dermatologie wurden solche Medikamente bisher vor allem in der Therapie der Psoriasis eingesetzt. Die Zukunft ist jedoch vielversprechend: Mehrere solcher Medikamente sind mittlerweile auch für die Therapie der AD entweder zugelassen oder in Testung anhand großer placebokontrollierter Studien und sollen im Folgenden vorgestellt werden. Die Anwendung der meisten Produkte ist derzeit auf Erwachsene und Jugendliche mit schwerer, therapierefraktärer AD beschränkt.

Blockade spezifischer T-Zell-Antworten

Anti-IL-4R: Dupilumab

Dupilumab, ein monoklonaler Antikörper gegen die gemeinsame Rezeptoruntereinheit der Th2-Zytokine IL-4 und IL-13, wurde 2017 als erster Antikörper bei Patienten mit schwerer therapierefraktärer AD zugelassen. In zwei Phase-3-Zulassungsstudien (SOLO1 und SOLO2) erhielten 671 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD über 4 Monate im wöchentlichen oder zweiwöchentlichen Abstand Dupilumab 300 mg s.c. oder ein Placebo.

Nach 4 Monaten erreichten im Schnitt 37 % der Patienten eine signifikante klinische Besserung bis hin zur Erscheinungsfreiheit gegenüber 9 % in der Placebogruppe. Bei 52 % der Dupilumab behandelten Studienteilnehmer wurde nach 16 Wochen eine 75 %ige Verbesserung des EASI Wertes erzielt, während dies nur bis 15 % der Placebo-Behandelten erreichten [13–15]. In den letzten Jahren wurde die Effizienz und gute Verträglichkeit in mehreren Real-life-Studien bestätigt [16–18].

Eine sehr spezifische Nebenwirkung von Dupilumab ist das Auftreten einer Blepharitis und Konjunktivitis in bis zu 40 % der Patienten. Diese sind jedoch in den meisten Fällen mild bis moderat und können mit topischen Therapien oder einer Verlängerung der Injektionsintervalle verbessert werden. Weitere beobachtete Nebenwirkungen sind rezidivierende Herpes-simplex-Infektionen, das Neuauftreten einer „head-neck dermatitis“ und eine Rosazea-artige Follikulitis [18].

Anti IL-13

Tralokinumab Mit Tralokinumab, einem humanen monoklonalen Antikörper gegen IL-13, könnte bald ein neuer Antikörper bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD zugelassen werden. Die placebokontrollierten Phase-3 Studien ECZTRA 1 und 2 zeigten eine signifikante Verbesserung des IGA und EASI-Wertes in der Tralokinumab-Gruppe (300 mg alle 2 Wochen) im Vergleich zu Placebo ($p < 0,001$) bereits nach 16 Wochen. Ein IGA 0/1 wurde in 15,8 % (ECZTRA 1) und 22,2 % (ECZTRA 2) der Tralokinumab Gruppe nach 16 Wochen erreicht. 25 % (ECZTRA 1) und 33,2 % (ECZTRA 2) der Tralokinumab Patienten erreichten einen EASI 75 im Vergleich zur Placebogruppe (12,7 % und 11,4 %). Es kam ebenfalls zu einer sehr raschen Verbesserung des Juckreizes (20 % vs. 10,2 % ECZTRA 1, $p < 0,002$; 25 % vs. 9,5 % ECZTRA 2, $p < 0,001$) sowie zu einer deutlichen Steigerung der Lebensqualität unter Therapie im Vergleich zur Placebogruppe. Über einen Zeitraum von 52 Wochen konnte Tralokinumab ebenfalls eine sehr gute Wirksamkeit und Krankheitskontrolle sowie ein gutes Verträglichkeitsprofil mit nur milden Nebenwirkungen (milde respiratorische Infekte, Konjunktivitis) belegen. [19].

Lebrikizumab Lebrikizumab, ein humanisierter monoklonaler IL-13-Antikörper, ist ein weiteres vielversprechendes Biologikum in der Therapie mittelschwerer bis schwerer atopischer Dermatitis. Bisher wurden zwei randomisierte placebokontrollierte Phase-2-Studien mit 289 AD Patienten durchgeführt. Bei den Patienten, die mit Lebrikizumab behandelt

wurden, zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Haut, gemessen mittels EASI 50/75 und BSA, sowie des Juckreizes [20, 21]. Die für die Zulassung benötigten Phase-3-Studien werden derzeit durchgeführt, die Ergebnisse sind noch ausständig.

Anti-IL-12/23: Ustekinumab

Ustekinumab wird bereits seit einigen Jahren in der Therapie der Psoriasis erfolgreich und mit guter Verträglichkeit eingesetzt. In mehreren Fallberichten wurden gute Erfolge dieses Antikörpers auch bei AD-Patienten berichtet. Das Dosierungsschema erfolgt analog jenem der Psoriasis. Die Wirksamkeit konnte jedoch im Rahmen von mehreren placebokontrollierten Phase-2-Studien, bei denen sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Placebo und der Ustekinumab Gruppe zeigte, nicht bestätigt werden [22, 23].

Tezepelumab: anti-TSLP mAb

Thymic stromal lymphoprotein (TSLP) ist ein von Epithelzellen stammendes Zytokin, das als Reaktion auf proinflammatorische Stimuli produziert wird. TSLP-aktivierte dendritische Zellen induzieren die Produktion von Th2-Zytokinen (IL-4, IL-5 und IL-13) sowie TNF- α . TSLP wurde in läsionaler Haut von AD-Patienten vermehrt vorgefunden [24]. Es könnte somit ein wichtiger Schlüssel zur Kontrolle von Th2-assoziierten Entzündungen und Störungen der Hautbarriere in der AD sein. Tezepelumab ist ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch TSLP bindet und die Interaktion mit seinem Rezeptorkomplex verhindert [25, 26].

In der Phase-2b-Studie PATHWAY zeigte Tezepelumab bei Patienten mit unkontrolliertem Asthma eine signifikante Reduktion der jährlichen Asthma-Exazerbationsrate im Vergleich zur Placebogruppe [26]. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Tezepelumab bei Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer AD wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 113 Patienten untersucht. Die Patienten erhielten subkutan Tezepelumab oder Placebo alle 2 Wochen, begleitend von topischen Kortikosteroiden. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwi-

schen den beiden Gruppen, insgesamt erreichten 64,7 % der Tezepelumab-Patienten eine EASI 50 % Verbesserung nach 12 Wochen [27]. Weitere Studien sind derzeit in Planung, um diese Ergebnisse zu verifizieren.

GBR830: anti-OX40 mAb

GBR830 ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen OX40, einem kostimulatorischen Rezeptor auf aktivierten T-Zellen. Der OX40-Ligand wird von aktivierten Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert, wie beispielsweise dendritischen Zellen. Es konnte gezeigt werden, dass AD-Patienten eine höhere Anzahl an dendritischen Zellen mit OX40L-Expression im Vergleich zu gesunden Patienten haben und in läsionalen Ekzemherden OX40 vermehrt nachzuweisen war [28].

Die Wirksamkeit und Sicherheit von GBR830 wurde bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2a-Studie untersucht. Insgesamt führte die Verabreichung von GBR830 im Abstand von 4 Wochen zu signifikanten klinischen Verbesserungen bis zum 71. Tag (42 Tage nach der letzten Dosis), was das therapeutische Potenzial einer gezielten Behandlung von OX40 bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD verdeutlicht [29].

Anti IL17C: MOR106

IL-17C gehört zur Gruppe der IL-17-Zytokin-Familie, welche eine Schlüssel-funktion in der Pathogenese der Psoriasis spielen. Man geht davon aus, dass IL-17C primär von Epithelzellen produziert wird. Mittlerweile wurde auch eine erhöhte Expression von IL-17C auf Keratinozyten und Immunzellen in läsionaler Haut von AD-Patienten beschrieben [30, 31]. MOR106, ein humaner IgG1-Antikörper, bindet und blockiert die Interaktion zwischen IL-17C und seinem Rezeptor IL-17RE.

Eine erste randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-1-Studie zeigte vielversprechende Ergebnisse [28]: 25 Patienten erhielten insgesamt 4 Infusionen mit MOR106 oder Placebo im Abstand von einer Woche, gefolgt von einer Nachbeobachtungsphase von 10 Wo-

chen. Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, 83 % der Patienten mit der Maximaldosis erreichten einen EASI-50 nach 4 Wochen [28]. Weitere Studien werden benötigt, um diese Ergebnisse zu bestätigen.

Produkte zur Juckreizbekämpfung

IL-31-Antagonisten: Nemolizumab

Juckreiz ist das wichtigste Symptom bei Patienten mit AD, das zu einer deutlichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen kann. Neben Neuropeptiden wie Substanz P, Proteasen und Kininen spielt Interleukin(IL)-31 eine essenzielle Rolle in der Induktion von Juckreiz. IL-31 wird von Th2-Zellen produziert und zusammen mit seinen Rezeptoren vermehrt in der Haut von AD-Patienten gefunden [8]. Zusätzlich können Staphylokokken-Exotoxine, die im Rahmen einer bei der AD häufigen bakteriellen Superinfektion zu finden sind, diesen pruritogenen Botenstoff hochregulieren.

» Nemolizumab soll gezielt den Juckreiz bei der AD hemmen

Nemolizumab, ein monoklonaler Antikörper, der an den IL-31-Rezeptor A bindet, ist ein neuer Therapieansatz, der gezielt den Juckreiz bei der AD hemmen soll. Dadurch soll der Juckreiz-Kratz-Zirkel durchbrochen und in weiterer Folge eine Besserung des Ekzems herbeigeführt werden. Die Ergebnisse der Phase-2b-Studie bei 226 AD-Patienten im August 2019 zeigten signifikante Verbesserungen von Juckreiz, Schlafqualität und Hautbild im Vergleich zu Placebo [32–34]. Die Phase-3-Studie wird derzeit durchgeführt, ein Studienende ist im Dezember 2021 geplant.

NK-1R-Antagonisten

Eine weitere Strategie der Juckreizblockade umfasst den Einsatz von Neurokinin-1-Rezeptor(NK-1R)-Antagonisten, die eine Interaktion des Neuropeptids-Substanz-P und seinem Rezeptor NK-1R verhindern. In mehreren Studien konnte die wesentliche Rolle der Substanz P bei der Juckreizentstehung gezeigt werden [35]. Ein bereits zugelassener NK-

1R-Antagonist ist Aprepitant, der bislang allerdings nur in der Therapie der Chemotherapeutika-induzierten Übelkeit Verwendung findet. Tradipitant, ein weiterer NK-1R-Antagonist, wird derzeit gegen Placebo in einer Phase-3-Studie zur Juckreiztherapie bei der AD getestet.

Histamin-H4R-Antagonist

Histamin H4R ist der jüngste entdeckte Subtyp des Histamin-Rezeptors, und seine Rolle bei der Vermittlung von Histamin-verursachten Entzündungen und Juckreiz ist gut dokumentiert. H4R vermittelt proinflammatorische Funktionen in einer Reihe von Zelltypen, die an allergischen Entzündungen beteiligt sind, darunter T-Zellen, Mastzellen, Eosinophile und dendritische Zellen.

Selektive H4-Rezeptorantagonisten haben in verschiedenen präklinischen Tiermodellen eine entzündungshemmende und juckreizstillende Wirkung gezeigt und könnten somit eine neuartige Behandlung für entzündliche Hauterkrankungen, einschließlich AD, darstellen [36, 37]. Die randomisierte placebokontrollierte Phase-2-Studie wurde jedoch wegen mangelnder Wirksamkeit eingestellt.

Blockade proinflammatorischer Botenstoffe

Baricitinib

Baricitinib ist ein Janus-assoziierte-Kinase(JAK)-1- und -2-Inhibitor, der als „small molecule“ oral verabreicht wird. JAK spielen eine wichtige Rolle in der Vermittlung unterschiedlicher inflammatorischer Signalwege bei einer Reihe entzündlicher Erkrankungen. Baricitinib ist bereits als Monotherapie seit Februar 2017 global zur Therapie der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Die placebokontrollierten randomisierten Phase-3-Studien bei erwachsenen AD-Patienten mit moderater bis schwerer atopischer Dermatitis über 16 Wochen wurde bereits erfolgreich abgeschlossen und zeigten eine Verbesserung des EASI um 75 % bei 48 % der Patienten mit Baricitinib 4 mg [38].

Besonders wirksam zeigte sich das Medikament in der schnellen und effekti-

ven Juckreizbekämpfung. Im Nebenwirkungsprofil zeigt sich Baricitinib relativ sicher: Häufige Nebenwirkungen sind Herpes-Infektionen, Übelkeit, Infektionen der oberen Atemwege sowie CK- und Lipid-Erhöhen. Die zuvor in Studien der rheumatoiden Arthritis vermehrt berichteten thromboembolischen Ereignisse (tiefe Beinvenenthrombose, Pulmonalembolie) konnten in den Zulassungsstudien bei der atopischen Dermatitis nicht in ähnlichem Ausmaß gezeigt werden [38]. Es gab jedoch einen Fall einer Pulmonalembolie nach 10-wöchiger Einnahme von Baricitinib 4 mg bei einer 51-jährigen Patientin, die Kontrazeptiva einnahm und starke Raucherin war [38]. Baricitinib ist der erste JAK-Inhibitor, der von der europäischen Arzneimittelkommission EMA für die Therapie der moderaten bis schweren AD in einer Dosierung von 4 mg täglich im Oktober 2020 zugelassen wurde. Regelmäßige Blutbild- und Blutchemiekontrollen (Elektrolyte, CK, Lipide) vor und alle 12 Wochen während der Therapie werden empfohlen. Ebenso sollte vor Therapiebeginn das Vorliegen von Infektionserkrankungen (Hepatitis, HIV) sowie einer Tuberkulose ausgeschlossen werden.

Upadacitinib

Upadacitinib, ein JAK-1-Inhibitor, befindet sich derzeit ebenfalls in klinischen Phase-3-Studien bei Jugendlichen und Erwachsenen. Das Medikament konnte bereits in den Phase-2b-Studien seine deutliche Überlegenheit gegenüber Placebo beweisen. Während in der Placebo-Gruppe nur 9,8% der Patienten nach 16 Wochen einen EASI75 erreichten, waren es in der höchsten Dosierungsgruppe mit 30 mg (1 × tgl) 69% und in der 15 mg (1 × tgl) Gruppe 52,4%. Auch der Juckreiz konnte signifikant gebessert werden (Verbesserung 15 mg: 48%, 30 mg: 68,9%) im Vergleich mit Placebo (9,7%) [39]. Ähnlich zu Baricitinib zeigt Upadacitinib bislang ein relativ günstiges Sicherheitsprofil mit vergleichbaren Nebenwirkungen (Übelkeit, Kopfschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege, CK-Wert-Erhöhen, Akne). Auch hier wurden bislang kei-

ne vermehrten thromboembolischen Ereignisse berichtet [40].

Abrocitinib

Die vor kurzem veröffentlichten Daten der Phase-3-Studie mit Abrocitinib, einem weiteren selektiven JAK-1-Inhibitor, zeigten sehr vielversprechende Ergebnisse bei Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren und Erwachsenen. Die Patienten erhielten entweder Abrocitinib 100 mg, 200 mg oder Placebo einmal täglich über einen Zeitraum von 12 Wochen. Der primäre Endpunkt mit einer Verbesserung des EASI um 75% wurde von 40% der Patienten in der 100-mg-Gruppe und 63% der Patienten in der 200-mg-Gruppe erreicht, gegenüber nur 12% der Patienten in der Placebo-kontrollierten Gruppe. Auch hier kam es zu einer raschen und signifikanten Verbesserung des Juckreizes um mindestens 4 Punkte auf der Juckreizskala nach 12 Wochen bei 38% der Patienten in der 100 mg und 57% der Patienten in der 200 mg Gruppe verglichen mit 15% der Patienten in der Placebo Gruppe. Das Nebenwirkungsspektrum umfasst ähnlich den anderen JAK-Inhibitoren Infektanfälligkeiten, Übelkeit, rezidivierende *Herpes(-simplex)*-Infektionen und gastrointestinale Beschwerden [41].

ASN002 (JAK/SYK-Inhibitor)

ASN002 ist ein potenter, dualer Inhibitor der JAK- und SYK-Kinasen. Die Wirksamkeit von ASN002 wurde in einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-1-Doppelblindstudie bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer AD untersucht. Nach 28 Tagen zeigte sich eine signifikante Überlegenheit gegenüber der Placebogruppe hinsichtlich des Juckreizes und des Erreichens einer EASI 50% Verbesserung. Unerwünschte Ereignisse waren im Allgemeinen mild und vergleichbar mit anderen JAK-Inhibitoren [42].

Modulation der B-Zell-Antwort

Anti-IgE: Omalizumab und Ligelizumab

Omalizumab ist ein für die Therapie schweren Asthmas und chronisch-spontaner Urtikaria zugelassener monoklonaler, humanisierter Antikörper gegen IgE. Während der Wirkstoff in der Therapie dieser beiden Erkrankungen äußerst effektiv ist, verlaufen Behandlungsversuche bei der AD eher enttäuschend. Zwar wird durch Blockade des IgE der hochaffine IgE-Rezeptor auf dendritischen Immunzellen der Haut herunterreguliert, es wird aber keine klinisch signifikante Verbesserung der Hautläsionen im Vergleich zu einem Placebopräparat erreicht [43–45]. Diese relative Wirkungslosigkeit könnte mit den deutlich höheren IgE-Spiegeln bei AD-Patienten (bis 5000 IU/ml) im Vergleich zu Patienten mit Asthma oder Urtikaria zusammenhängen [46, 47].

Ligelizumab, ein hochaffiner monoklonaler Anti-IgE-Antikörper, hat in klinischen Studien ebenfalls eine exzellente Wirkung bei Asthma und chronisch-spontaner Urtikaria gezeigt, es gibt jedoch bisher keine publizierte Studie bezüglich der Effizienz bei AD-Patienten [48].

Korrespondenzadresse

Dr. T. Quint
Universitätsklinik für Dermatologie,
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien, Österreich
tamara.quint@meduniwien.ac.at

Funding. Open access funding provided by Medical University of Vienna.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Quint gibt Beratertätigkeit für Novartis an. C. Bangert gibt Beratertätigkeit an für LEO Pharma, Pfizer, Sanofi Genzyme, Eli Lilly, Novartis, Celgene, AbbVie. Außerdem Tätigkeit als Hauptprüferin für Studien von Novartis, Sanofi, AbbVie, Eli Lilly und Galderma.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A, Girolomoni G, Puig L, Simpson EL, Margolis DJ, Bruin-Weller M, Eckert L (2018) Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy* 73(6):1284–1293
2. Bieber T (2008) Atopic dermatitis. *N Engl J Med* 358(14):1483–1494
3. Paternoster L, Savenije OEM, Heron J et al (2018) Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 141(3):964–971
4. Barbarot S, Auziere S, Gadkari A et al (2018) Epidemiology of atopic dermatitis in adults: Results from an international survey. *Allergy* 73(6):1284–1293
5. Czarnowicki T, He H, Krueger JG, Guttman-Yassky E (2019) Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. *J Allergy Clin Immunol* 143(1):1–11
6. Hanifin JM, Cooper KD, Ho VC et al (2004) Guidelines of care for atopic dermatitis, developed in accordance with the American Academy of Dermatology (AAD)/American Academy of Dermatology Association “Administrative Regulations for Evidence-Based Clinical Practice Guidelines”. *J Am Acad Dermatol* 50(3):391–404
7. Eyerich K, Novak N (2013) Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm. *Allergy* 68(8):974–982
8. Werfel T, Allam JP, Biedermann T et al (2016) Cellular and molecular immunologic mechanisms in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 138(2):336–349
9. Kong HH, Oh J, Deming C et al (2012) Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res* 22(5):850–859
10. Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T et al (2018) Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 32(5):657–682. <https://doi.org/10.1111/jdv.14891>
11. Paller AS, Tom WL, Lebwohl MG et al (2016) Efficacy and safety of crisaborole ointment, a novel, nonsteroidal phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor

Hier steht eine Anzeige.

- for the topical treatment of atopic dermatitis (AD) in children and adults. *J Am Acad Dermatol* 75(3):494–503.e496
12. Kim BS, Howell MD, Sun K, Papp K, Nasir A, Kuligowski ME, (2020) Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone cream. *J Allergy Clin Immunol* 145 (2):572–582
 13. Blauvelt A, de Bruin-Weller M, Gooderham M et al (2017) Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): A 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 389(10086):2287–2303
 14. de Bruin-Weller M, Thaci D, Smith CH et al (2018) Dupilumab with concomitant topical corticosteroid treatment in adults with atopic dermatitis with an inadequate response or intolerance to ciclosporin A or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomized phase III clinical trial (LIBERTY AD CAFE). *Br J Dermatol* 178(5):1083–1101
 15. Simpson EL (2017) Dupilumab improves general health-related quality-of-life in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: pooled results from two randomized, controlled phase 3 clinical trials. *Dermatol Ther* 7(2):243–248
 16. Uchida H, Kamata M, Mizukawa I et al (2019) Real-world effectiveness and safety of dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in Japanese patients: A single-centre retrospective study. *Br J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/bjd.18163>
 17. Olesen CM, Holm JG, Norreslet LB, Serup JV, Thomsen SF, Agner T (2019) Treatment of atopic dermatitis with dupilumab: experience from a tertiary referral centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. <https://doi.org/10.1111/jdv.15609>
 18. Quint T, Brunner PM, Sinz C et al (2020) Dupilumab for the treatment of atopic dermatitis in an Austrian cohort—real-life data shows Rosacea-like Folliculitis. *J Clin Med*. <https://doi.org/10.3390/jcm9041241>
 19. Wollenberg A, Blauvelt A, Guttman-Yassky E, et al. (2020) Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). *Br J Dermatol*. <https://doi.org/10.1111/bjd.19574>
 20. Simpson EL, Flohr C, Eichenfield LF et al (2018) Efficacy and safety of lebrikizumab (an anti-IL-13 monoclonal antibody) in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis inadequately controlled by topical corticosteroids: A randomized, placebo-controlled phase II trial (TREBLE). *J Am Acad Dermatol* 78(5):863–871.e811
 21. Guttman-Yassky E, Blauvelt A, Eichenfield LF et al (2020) Efficacy and Safety of Lebrikizumab, a High-Affinity Interleukin 13 Inhibitor, in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Phase 2b Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 156(4):411–420
 22. Khattri S, Brunner PM, Garcet S et al (2017) Efficacy and safety of ustekinumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 26(1):28–35
 23. Saeki H, Kabashima K, Tokura Y et al (2017) Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with severe atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study. *Br J Dermatol* 177(2):419–427
 24. Nakajima S, Kabata H, Kabashima K, Asano K (2020) Anti-TSLP antibodies: targeting a master regulator of type 2 immune responses. *Allergol Int* 69(2):197–203
 25. Soumelis V, Reche PA, Kanzler H et al (2002) Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat Immunol* 3(7):673–680
 26. Corren J, Parnes JR, Wang L et al (2017) Tezepelumab in adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 377(10):936–946
 27. Simpson EL, Parnes JR, She D et al (2019) Tezepelumab, an anti-thymic stromal lymphopoietin monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized phase 2a clinical trial. *J Am Acad Dermatol* 80(4):1013–1021
 28. Suga H, Sato S (2019) Novel topical and systemic therapies in atopic dermatitis. *Immunol Med* 42(2):84–93
 29. Guttman-Yassky E, Pavel AB, Zhou L et al (2019) GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 144(2):482–493.e487
 30. Vandeghinste N, Klattig J, Jagerschmidt C et al (2018) Neutralization of IL-17C reduces skin inflammation in mouse models of psoriasis and atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 138(7):1555–1563
 31. Ramirez-Carrozzi V, Sambandam A, Luis E et al (2011) IL-17C regulates the innate immune function of epithelial cells in an autocrine manner. *Nat Immunol* 12(12):1159–1166
 32. Ruzicka T, Hanifin JM, Furue M et al (2017) Anti-Interleukin-31 receptor A antibody for atopic dermatitis. *N Engl J Med* 376(9):826–835
 33. Kabashima K, Furue M, Hanifin JM et al (2018) Nemolizumab in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: randomized, phase II, long-term extension study. *J Allergy Clin Immunol* 142(4):1121–1130.e1127
 34. Silverberg JL, Pinter A, Pulka G et al (2020) Phase 2B randomized study of nemolizumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis and severe pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 145(1):173–182
 35. Choi H, Kim DJ, Nam S et al (2018) Manifestation of atopic dermatitis-like skin in TNFB-induced NC/Nga mice is ameliorated by topical treatment of substance P, possibly through blockade of allergic inflammation. *Exp Dermatol* 27(4):396–402
 36. Thurmond RL (2015) The histamine H4 receptor: from orphan to the clinic. *Front Pharmacol* 6:65
 37. Dunford PJ, Williams KN, Desai PJ, Karlsson L, McQueen D, Thurmond RL (2007) Histamine H4 receptor antagonists are superior to traditional antihistamines in the attenuation of experimental pruritus. *J Allergy Clin Immunol* 119(1):176–183
 38. Reich K, Kabashima K, Peris K et al (2020) Efficacy and safety of baricitinib combined with topical corticosteroids for treatment of moderate to severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.3260>
 39. Guttman-Yassky E, Thaci D, Pangan AL et al (2020) Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 145(3):877–884
 40. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH et al (2019) Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: results of a phase III, double-blind, randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 71(11):1788–1800
 41. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, Bieber T, Thyssen JP, Yosipovitch G, Flohr C, Magnolo N, Maari C, Feeney C, Biswas P, Tatulych S, Valdez H, Rojo R (2020) Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 396(10246):255–266
 42. Bissonnette R, Maari C, Forman S et al (2019) The oral Janus kinase/spleen tyrosine kinase inhibitor ASN002 demonstrates efficacy and improves associated systemic inflammation in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized double-blind placebo-controlled study. *Br J Dermatol* 181(4):733–742
 43. Lane JE, Cheyney JM, Lane TN, Kent DE, Cohen DJ (2006) Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol* 54(1):68–72
 44. Heil PM, Maurer D, Klein B, Hultsch T, Stingl G (2010) Omalizumab therapy in atopic dermatitis: depletion of IgE does not improve the clinical course—a randomized, placebo-controlled and double blind pilot study. *J Dtsch Dermatol Ges* 8(12):990–998
 45. Krathen RA, Hsu S (2005) Failure of omalizumab for treatment of severe adult atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 53(2):338–340
 46. Wang HH, Li YC, Huang YC (2016) Efficacy of omalizumab in patients with atopic dermatitis: a systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 138(6):1719–1722.e1711
 47. Hotze M, Baurecht H, Rodríguez E et al (2014) Increased efficacy of omalizumab in atopic dermatitis patients with wild-type flaggrin status and higher serum levels of phosphatidylcholines. *Allergy* 69(1):132–135
 48. Maurer M, Giménez-Arnau AM, Sussman G et al (2019) Ligelizumab for chronic spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 381(14):1321–1332

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.